

B3470

Translation

JP Patent Application Disclosure No. 2000-86502 (P2000-86502A) - March 28, 2000

Application No. 10-276647 - September 10, 1998

Applicant: Towa Pharmaceutical CO., LTD., Osaka, JP

Inventors:

Fujita Shigeki, Towa Pharmaceutical CO., LTD., Osaka, JP

Maeyama Shigeru, Towa Pharmaceutical CO., LTD., Osaka, JP

Higashitani Toshio, Towa Pharmaceutical CO., LTD., Osaka, JP

Takiyama Mitsumasa, Towa Pharmaceutical CO., LTD., Osaka, JP

Title of the invention: Process for the preparation of sustained release microsphere

[Summary]

[Purpose]

A preparation process which improves the administration taste and the workability, of a sustained release microsphere using oil-and-fat-system matrix, is provided.

[Means for the solution]

A mixture composed of the components chosen from hardened oil-and-fat, long chain aliphatic alcohols, and higher aliphatic acid polyhydric alcohol partial esters of HLB at most 11 is melted and liquidised; a medicine is dispersed into this [liquidised mixture], and microspheres are produced by centrifugal atomisation.

[Claims]

[Claim 1] Process for the preparation of sustained release microsphere,

characterised in that a medicine is dispersed into a molten fluid of wax-like mixture, which is solid at normal temperature, containing at least one of hardened oil-and-fat and long-chain higher aliphatic alcohol and long-chain alcohol and higher aliphatic acid polyhydric alcohol partial ester of HLB at least 11; the dispersion is sprayed by means of centrifugal atomisation method, and chilled.

[Claim 2] Process according to Claim 1, wherein said hardened oil-and-fat is hydrogenated vegetable or animal oil-and-fat.

[Claim 3] Process according to Claim 1, wherein said higher aliphatic alcohol is saturated alkanol of carbon number at least 11.

[Claim 4] Process according to Claim 1, wherein said higher aliphatic acid polyhydric alcohol ester is selected from sucrose higher aliphatic acid ester, sorbitan higher aliphatic acid ester, or glycerin higher aliphatic acid ester.

[Claim 5] Process according to any one of Claims 1 to 4, wherein said higher aliphatic acid polyhydric alcohol ester in the wax-like mixture is present in a proportion of 5 to 30 % of the total mixture weight.

[Claim 6] Process according to any one of Claims 1 to 5, wherein said medicine is selected from theophylline, ibuprofen, dextromethorphan, nicorandil, propranolol, ketotifen, diltiazem, methyldopa, cimetidine, ibudilast, piroxicam, diazepam, diclofenac, indomethacin, sulindac, nifedipine, lorazepam, glibenclamide, spironolactone or famotidine.

[Claim 7] Process according to Claim 1, wherein said wax-like mixture contains 5 to 50 % by weight of hardened oil-and-fat, 10 to 30 % by weight of stearyl alcohol, 5 to 30 % by weight of sucrose higher aliphatic acid ester.

[Detailed explanation of the invention]

[0001]

Present invention relates to a process for the preparation of sustained release microsphere. In particular, it relates to a process for preparing a sustained release preparation of this type, wherein a medicine is dispersed into a oil-and-fat-system matrix which is solid at normal temperature.

[0002]

The microsphere is suitably employed as dry syrup and suspension. The microsphere has characteristics not seen in tablet and capsule, because dosage is easily adjustable and the medication for aged person or child is easy. As one type of the sustained release microsphere, for example as disclosed in JP Patent Application Disclosure No. 61-109711, there are known a preparation wherein cellulose-system polymer or acrylic polymer is employed as matrix; and a preparation using polyglycerin aliphatic acid ester and an oil-and-fat-system matrix represented by hardened cotton seed oil, which are disclosed in JP Patent Application Disclosure No. 2-223533 and JP Patent Application Disclosure No. 2-275817, respectively.

[0003]

Particles of a medicine are dispersed into a molten matrix, and minute droplets are made and chilled by means of centrifugal atomisation method, whereby there is a benefit, i.e. that the microsphere using an oil-and-fat-system matrix can be directly produced from molten matrix/medicine dispersion.

[0004]

Nevertheless, the known oil-and-fat-system microsphere gives a taste in case of oral administration, as if a mass of wax or fat were tasted; and in addition, the

workability (the facilities for forming minute droplets) of the centrifugal atomisation is not satisfactory.

[0005]

For this reason, present invention mends these defects by the improvement of an oil-and-fat system matrix base.

[0006]

[Disclosure of present invention]

In present invention, as a matrix base for dispersing a medicine, there is employed a mixture of components selected from oil-and-fat, in particular vegetable or animal hardened (hydrogenated) oil-and-fat, long chain aliphatic alcohols, higher aliphatic acid polyhydric alcohol partial ester of HLB at least 11 (hereinafter this mixture is designated as "wax-like mixture"). This wax-like mixture, which is solid at normal temperature, is melted to be liquidised, a medicine is dispersed therein, and the dispersion is subjected to centrifugal spray chilling by normal manner. By this operation, a sustained release microsphere is obtainable.

[0007]

[Preferred practice mode]

Components of the wax-like mixture employed as a matrix base in present invention are chosen from the following three components.

(A) Hardened oil-and-fat, such as hardened castor oil, hardened cotton seed oil, hardened rape seed oil, hardened soybean oil, hardened beef tallow, hardened lard, and a mixture thereof.

(B) Long chain higher aliphatic alcohols, such as undecyl alcohol, lauryl alcohol, tridecyl alcohol, myristyl alcohol, pentadecyl alcohol, cetyl alcohol,

heptadecyl alcohol, stearyl alcohol, nonadecyl alcohol, icosyl alcohol, elaidin alcohol, ceryl alcohol, melissyl alcohol, and a mixture thereof. Aliphatic alcohols of a melting point at least 25 °C, in particular, cetyl alcohol and stearyl alcohol are preferred.

(C) Higher aliphatic acid polyhydric alcohol partial esters of HLB at least 11, such as higher aliphatic acid mono- or diglyceride, sorbitan mono higher aliphatic acid ester (sorbitan monostearate is preferable), sucrose higher aliphatic acid ester, and a mixture thereof. These are known as nonionic surfactant, and the HLB thereof is at most 11. The HLB of these compounds increases generally, being in inverse proportion to the chain length of higher aliphatic acids and the degree of substitution of esters.

[0008]

The wax-like mixture must be solid at normal temperature as a matter of course. It was found that suitably the higher aliphatic acid esters of HLB at most 11 is present in a proportion of 5 to 30 % of the total weight of the mixture, in order to assure that the release pattern of the medicine is held at relatively constant [rate] over a long period of time, and that substantially whole amount of the medicine is released after a certain time. In particular, a mixture of 10 to 45 % by weight of hardened oil-and-fat, 15 to 25 % by weight of stearyl alcohol, and 10 to 25 % by weight of sucrose higher aliphatic acid ester is preferred.

[0009]

Generally the medicines generally employed for a sustained release preparation are employable also in present invention. Unlimited examples thereof include theophylline, ibuprofen, dextromethorphan, nicorandil, propranolol, ketotifen, diltiazem, methyl dopa, cimetidine, ibudilast, piroxicam, diazepam, diclofenac, indomethacin, sulindac, nifedipine, lorazepam, glibenclamide, spironolactone or famotidine.

[0010]

The microsphere is capable of containing a small proportion of other conventional additives. Examples thereof are waxes, such as carnauba wax, haze wax, spermaceti wax and bees wax, higher aliphatic acids, such as stearic acid or palmitic acid, hydrocarbons, such as paraffin, microcrystalline wax and vaseline, soild PEG, such as Macrogol 6000, inorganic fillers, such as talc and magnesium stearate, sugars, such as mannitol and sucrose, and other additives, such as silicone oil. Water-insoluble polymer (for example ethyl cellulose) may be dissolved into a wax-melted fluid, in order to increase the strength of the microsphere or in order to control the release.

[0011]

The preparation of microsphere by means of centrifugal atomisation is known. For example, herein described wax-like mixture is heated and melted, a pulverised medicine is added thereto to be homogenised. This dispersion is supplied into the centre of a revolving disc, and is atomised by blowing off in a thin layer, the generated minute droplets are chilled and hardened to be collected, and if necessary they are sieved. A particle diameter of obtained spheric microsphere particles is generally a function of a circumferential velocity of the revolving disc and a supply velocity of the molten dispersion. When a dispersion is fed in a rate of 130 to 140 g/min into the centre of a revolving disc of 65 mm diameter revolving at 25,000 rpm, which is one criterion, microspheres of a particle diameter 50 to 100  $\mu$ m are obtainable. The chilling can be effected by the air of room temperature.

[0012]

#### Example 1

600 g of sucrose stearic acid ester (Lyot [phonetic spelling] Sugar Ester S370, HLB = 3), 600 g of stearyl alcohol, 450 g of hardened castor oil were heated to

90 °C and melted, 1100 g of theophylline were thrown into this [melt], it was stirred for 10 minutes to disperse it. While the teperature was held at 90 °C, this [dispersion] was dripped, in a rate of 133 g/min, into the centre of a disc made of stainless with a diameter of 65 mm revolving at 25,000 rpm; [the droplets] were chilled under room temperature atmosphere to provide microspheres of a particle diameter 50 to 100 µm.

[0013]

Example 2:

450 g of the same sugar stearic acid ester, as that employed in Example 1, 1000 g of hardened castor oil, 350 g of stearyl alcohol and 250 g of talc were heated to 90 °C to be melted, 900 g of theophylline were thrown into this [melt], it was stirred for 10 minutes to disperse it. This [dispersion] was subjected to centrifugal atomisation under the same condition as that of Example 1, chilled to provide microspheres of a particle diameter 50 to 100 µm.

[0014]

Elutriation test:

Microspheres of Examples 1 and 2 corresponding to 100 mg of theophylline were taken, and theophylline elutriation pattern was tested in line with Japanese Pharmacopoeia test (test fluid: JP II fluid; paddle-revolving number: 50 rpm), and the following result was obtained.

[0015]

Elutriation rate (%)

Elapsed time (hr)

	1	2	3	4	6	8	12
Example 1	39	61	75	83	94	99	100
Example 2	38	53	64	73	85	92	100

[0016]

In view of above result, it is found that the microsphere according to present invention continuously release theophylline at a relatively constant [rate] over 8 to 12 hours.



(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開2000-86502

(P2000-86502A)

(43)公開日 平成12年3月28日(2000.3.28)

(51)Int.Cl.	識別記号	F I	ナコード(参考)
A 6 1 K	9/14	A 6 1 K 9/14	C 4 C 0 7 6
	9/52	9/52	J 4 G 0 0 5
	47/14	47/14	C
	47/44	47/44	C
B 0 1 J	13/04	B 0 1 J 13/02	A
特許請求 未請求 請求項の数7 F D (全 3 頁)			

(21)出願番号 特願平10-276647

(22)出願日 平成10年9月10日(1998.9.10)

(71)出願人 591040753

東和薬品株式会社

大阪府門真市新堀町2番11号

(72)発明者 藤田 茂樹

大阪府門真市一帯町28番7号 東和薬品株式会社研究所内

(72)発明者 前山 茂

大阪府門真市一帯町28番7号 東和薬品株式会社研究所内

(74)代理人 100060388

弁理士 赤岡 通夫

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 徐放性マイクロスフェアの製造法

(57)【要約】

【課題】 油脂系マトリックスを使用する徐放性マイクロスフェアの服用感および作業性を改善する製造法を提供する。

【解決手段】 硬化油脂と、長鎖脂肪アルコールと、HLB 11以下の高級脂肪醇多価アルコール部分エステルから選ばれた成分の混合物を溶解液化し、これへ薬物を分散し、造粒噴霧法によってマイクロスフェアを製造する。

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】硬化油脂、長鎖高級脂肪アルコールおよび長鎖脂肪アルコールおよびHLB11以上の高級脂肪酸多価アルコール部分エステルの少なくとも一つを含んでいる常温で固体のワックス状混合物の溶解液に薬物を分散し、該分散液を遠心噴霧法によって噴霧、冷却することと特徴とする徐放性マイクロスフェアの製造法。

【請求項2】前記硬化油脂は、水素添加した植物性または動物性油脂である請求項1の方法。

【請求項3】前記高級脂肪アルコールは、炭素数11以上の飽和アルコールである請求項1の方法。

【請求項4】前記高級脂肪酸多価アルコールエステルは、シロリ酸高級脂肪酸エステル、ソルビタン高級脂肪酸エステル、またはグリセリン高級脂肪酸エステルから選ばれた請求項1の方法。

【請求項5】前記ワックス状混合物中の高級脂肪酸多価アルコールエステルは、混合物全重量の5〜30%の割合で存在する請求項1ないし4のいずれかの方法。

【請求項6】前記薬物は、テオフィリン、イブプロフェン、デキストロメトルファン、ニコランジル、プロプラノロール、ケトチフェン、ジルチアゼム、メチルドパ、シメチジン、イブラスチ、ピロキシカム、ジアゼパム、ジクロフェナック、インドメタシン、スリンダク、ニフェジピン、ロラゼパム、グリベンクラミド、スピロノラクトンまたはファモチジンから選ばれた請求項1ないし5のいずれかの方法。

【請求項7】前記ワックス状混合物は、硬化油脂5〜50重量%、ステアリアルアルコール10〜30重量%、シロリ酸高級脂肪酸エステル5〜30重量%を含んでいる請求項1の方法。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【本発明の背景】本発明は、徐放性マイクロスフェアの製造法に関する。特に、常温で固体の油脂系マトリックスに薬物を分散したこのタイプの徐放性薬剤の製造法に関する。

【0002】マイクロスフェアは、ドライシロップ及び懸濁液剤として好適に用いられる。マイクロスフェアは、服用量の調節が容易なこと、および高齢者および小児に対しても授与が容易なこと等の理由で錠剤やカプセル剤に見られない特徴を備えている。徐放性マイクロスフェアの一つのタイプとして、例えば特開昭61-109711に開示されているように、セルロース系またはアクリル系ポリマーをマトリックスとして使用した薬剤や、特開平2-223593および特開平2-275817にそれぞれ開示されているポリグリセリン脂肪酸エステルおよび硬化植物油に代表される油脂系マトリックスを使用する薬剤が知られている。

【0003】油脂系マトリックスを使用するマイクロスフェアは、溶解したマトリックスに薬物の粒子を分散

し、遠心噴霧によって微細な液滴をつくり、冷却することによって溶解マトリックス/薬物分散液から直接製造することができる利益を有する。

【0004】ところが公知の油脂系マイクロスフェアは、出口投与する時口内や咽頭の塊を服用したような服用感を与えるほか、遠心噴霧の作業性（微小液滴の形成し易さ）も満足ではない。

【0005】本発明はこのため、油脂系マトリックス基剤の改良により、これらの欠点を改良する。

## 【0006】

【本発明の開示】本発明においては、薬物の分散マトリックス基剤として、油脂類、特に植物性または動物性硬化（水素添加）油脂と、長鎖脂肪アルコールと、HLB11以下の高級脂肪酸多価アルコール部分エステルから選ばれた成分の混合物（以下この混合物を「ワックス状混合物」という。）を使用する。このワックス状混合物は常温では固体であるが、これを溶解して液化し、その中へ薬物を分散し、分散液を常法により遠心噴霧冷却（遠心スプレーチング）する。この操作によって徐放性のマイクロスフェアが得られる。

## 【0007】

【好ましい実施形態】本発明においてマトリックス基剤として使用するワックス状混合物の成分は以下の三成分から選ばれる。

（イ）硬化油脂、例えば硬化ヒマシ油、硬化椰子油、硬化タネ油、硬化大豆油、硬化牛脂、硬化豚脂、それらの混合物など。

（ロ）長鎖高級脂肪アルコール、例えばウンデシルアルコール、ラウリルアルコール、トリデシルアルコール、ミリスチルアルコール、ペンタデシルアルコール、セチルアルコール、ヘプタデシルアルコール、ステアリアルアルコール、ノナデシルアルコール、エイコシルアルコール、エライジンアルコール、セリルアルコール、メリシルアルコール、それらの混合物など。融点25℃以上の脂肪アルコール、特にセチルアルコールおよびステアリアルアルコールが好ましい。

（ハ）HLB11以下の高級脂肪酸多価アルコール部分エステル、例えば高級脂肪酸モノ-またはジグリセライド、ソルビタンモノ高級脂肪酸エステル（ソルビタンモノステアレートが好ましい）、シロリ酸高級脂肪酸エステル、およびそれらの混合物。これらは非イオン性界面活性剤として知られ、HLBは11以下である。これらの化合物のHLBは一般に高級脂肪酸の鎖長とエステルの置換度に反比例して大きくなる。

【0008】ワックス状混合物も勿論常温で固体であることが必要である。薬物の放出パターンを長時間にわたって比較的コンスタントに維持し、かつ所定時間後実質上薬物の全量が放出されることを確実にするため、HLB11以下の高級脂肪酸エステルは混合物全重量の5〜30%の割合で存在するのが適当であることがわかつ

た。特に、硬化油脂10～45重量%、ステアリンアルコール15～25重量%、シオ糖高級脂肪酸エステル10～25重量%の混合物が好ましい。

【0009】一般に徐放性調剤に使用される薬物が本発明においても使用し得る。その非限定的な例は、テオフィリン、イブプロフェン、デキストロメトルファン、ニコランジル、プロプラノロール、ケトチフェン、ジルチアゼム、メチルドパ、シメチジン、イブシラスト、ピロキシカム、シアゼパム、ジクロフェナック、インドメタシン、スリンダク、ニフェジピン、ロラゼパム、グリベンクラミド、スピロラクトン、ファモチジンを含む。

【0010】マイクロスフェアは少割合の他の慣用の添加剤を含むことができる。その例はカルナウバロウ、木ロウ、蜂ロウ、ミツロウなどのロウ類、ステアリン酸またはパルミチン酸のような高級脂肪酸、パラフィン、マイクロクリスタリンワックス、ワセリンなどの炭化水素類、マクロゴール6000のような固体PEG、無機充填剤例えばタルク、ステアリン酸マグネシウムなど、糖類例えばマンニト、シュクロースなど、その他の添加剤としてシリコーン油などである。マイクロスフェアの強度を増加させるため、あるいは放出制御のために、水不溶性高分子（例えばセルロース等）をワックス融解液に溶解して用いてもよい。

【0011】遠心噴霧法によるマイクロスフェアの作り方は公知である。例えばここに記載したワックス状混合物を加熱溶融し、これへ薬物の微粉末を添加して均一に分散する。この分散液を回転円板の中心へ供給し、薄い層状に飛ばして噴霧し、生成した微小液滴を冷却固化して薬、必要により篩分する。得られる球形マイクロスフェア粒子の粒子径は一般に回転円板の周速度および※30

\* 溶融分散液の供給速度の関数である。一つの目安として、25,000rpmで回転している直径65mmの回転円板の中心へ130～140g/minの割合で分散液を供給する時、粒子径50～100μmのマイクロスフェアが得られる。冷却は空盤の空気によって行うことができる。

#### 【0012】実施例1

シオ糖ステアリン酸エステル（リョートーシュガーエステルS370、H.F.B=3）600g、ステアリンアルコール600g、硬化ヒマシ油450gを90℃に加熱溶融し、これへテオフィリン1100gを投入して10分間攪拌して分散させた。これを90℃に保温しながら25,000rpmで回転している直径65mmのステンレス製ディスクの中心へ133g/minの割合で滴下し、室温雰囲気中で冷却し、粒子径50～100μmのマイクロスフェアを得た。

#### 【0013】実施例2

実施例1で使用した同じシオ糖ステアリン酸エステル450g、硬化ヒマシ油1000g、ステアリンアルコール350g、タルク250gを90℃に加熱溶融し、これへテオフィリン900gを投入して10分間攪拌して分散させた。これを実施例1と同じ条件で遠心噴霧し、冷却して粒子径50～100μmのマイクロスフェアを得た。

#### 【0014】溶出試験

テオフィリン100mgに相当する実施例1および2のマイクロスフェアを取り、目録溶出試験法（試験液JPH液、パドル回転数50rpm）に従ってテオフィリン溶出パターンを試験し、以下の結果を得た。

#### 【0015】

	溶出率 (%)						
	経過時間 (hr)						
	1	2	3	4	6	8	12
実施例1	39	61	75	83	94	99	100
実施例2	38	53	64	73	85	92	100

【0016】上の結果から、本発明によるマイクロスフェアは8～12時間にわたって持続的にテオフィリンを※比較的コンスタントに放出することがわかる。

#### フロントページの続き

(72)発明者 東谷 敏夫  
大阪府門真市一番町26番7号 東和薬品株式会社研究所内  
(72)発明者 瀧山 光昌  
大阪府門真市一番町26番7号 東和薬品株式会社研究所内

Fターム(参考) 4C07G AA64 AA67 BB01 CC01 CC05  
CC11 CC12 CC13 CC15 CC16  
CC21 CC29 DD08 DD37 DD46  
HH08 HH17 HH18 HH32 JJ31  
4G005 AA01 AB09 AB13 AB25 BA20  
BB13 DB02Z DB22X DC15Z  
DC32Z EA03